



TITLE:

Quantitative Analyses of the Projection of Individual Neurons from the Midline Thalamic Nuclei to the Striosome and Matrix Compartments of the Rat Striatum(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Unzai, Tomo

CITATION:

Unzai, Tomo. Quantitative Analyses of the Projection of Individual Neurons from the Midline Thalamic Nuclei to the Striosome and Matrix Compartments of the Rat Striatum. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13142>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	雲 財 知
論文題目	Quantitative Analyses of the Projection of Individual Neurons from the Midline Thalamic Nuclei to the Striosome and Matrix Compartments of the Rat Striatum (ラット線条体ストリオソーム・マトリックス構造における視床正中線核群単一ニューロン投射の定量的解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>線条体は大脳基底核の入力部位であり、大脳皮質や視床から興奮性入力を受けて随意運動の調節のみならず高次機能や情動にも関わることが知られており、近年特に報酬系を介した強化学習への関与等においても注目されている。線条体はストリオソーム・マトリックス構造というコンパートメント構造を持つが、その入出力の違いについてはまだ明らかになっていない部分も多い。本研究では、線条体に入力する視床亜核の中でも、報酬系に関わる脳部位に投射することが知られている正中線核群（ML）と、強化学習に関与することが知られている髄板内核群（IL）に着目し、それぞれの亜核の単一ニューロンを形態学的に解析することで、線条体ストリオソーム・マトリックス構造との関係を明らかにした。</p> <p>単一視床ニューロンを可視化する手法として、膜移行性シグナルを付加した緑色蛍光タンパク（palGFP）あるいは赤色蛍光タンパク（pal-mRFP）を発現するシンドビスウイルスを用いた。ウイルスをラット視床に注入し、1 個から数個のニューロンが標識されていたサンプルを選別して蛍光核染色を行い、視床亜核を同定した。その後、抗 GFP 抗体あるいは抗 mRFP 抗体と、線条体ストリオソーム・マトリックス構造を明らかにする抗 μ-オピオイド受容体抗体とを用いて、酵素抗体法による明視野二重染色を行った。カメラルシダを用いて単一ニューロンの再構築を行い、15 個の ML ニューロンと 11 個の IL ニューロンについて、樹状突起形態と軸索軌道、線条体のストリオソーム・マトリックス構造における神経終末様構造の分布を解析した。</p> <p>解析した単一ニューロンの内、11 個の ML ニューロンと 10 個の IL ニューロンが線条体への投射を示し、そのどれもがストリオソーム構造・マトリックス構造の両方に投射していた。ラット線条体ストリーソーム・マトリックス構造におけるストリオソーム構造の割合は 10%程度であるが、それぞれの視床亜核についてストリオソーム構造への神経終末様構造の分布率を調べたところ、ML ニューロンは平均 47.9%と高く、ストリオソーム構造へ優位に投射していることがわかった。それに対して IL の尾側部にあたる束傍核（Pf）のニューロンは平均 4.8%と低く、マトリックス構造へ優位に投射していることがわかった。IL 吻側部（ILr）のニューロンは平均 9.1%となり、選択性がないと考えられた。また、線条体における軸索と神経終末様構造の形態、及び樹状突起の形態についても亜核による違いが見られた。多くの ML ニューロン及び ILr ニューロンは、軸索が線条体全体に広く分布し終末様構造が軸索の途中に点状に存在していたのに対し、多くの Pf ニューロンの軸索は線条体の一部に限局して投射し、終末様構造は軸索の末端に房状に存在していた。さらに線条体以外への投射に着目すると、ML ニューロンは大脳皮質の辺縁系や報酬系に関する神経核への投射が多く見られ</p>			

たのに対し、Pfニューロンは運動系皮質への投射が多く見られた。

本研究により、視床線条体投射において MLニューロンはストリオソーム構造、Pfニューロンはマトリックス構造を好み、視床亜核によって軸索や神経終末様構造における形態学的な違いがあることが明らかになった。さらに、ストリオソーム・マトリックス構造はそれぞれ辺縁系皮質あるいは運動系皮質から優位に投射を受けることが知られているが、ML及びPfニューロンの大脳皮質における投射先は、各々が好む線条体のコンパートメントに投射する皮質領域であることもわかった。この結果から、線条体ストリオソーム・マトリックス構造は大脳皮質のみならず視床とも機能的に関連した神経回路を形成し、両者から質の似た情報を受け取っていることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

線条体はストリオソーム・マトリックス構造というコンパートメント構造を持つが、その入出力の違いについてはまだ明らかになっていない部分も多い。本研究では、報酬系に関わる脳部位に投射することが知られている正中線核群(ML)と、強化学習に関与することが知られている髄板内核群の吻側部(ILr)及び尾側部(Pf)単一ニューロンが形態学的に解析され、線条体ストリオソーム・マトリックス構造との関係が明らかにされた。

単一視床ニューロンを可視化する手法として、膜移行性シグナルを付加した緑色蛍光タンパク(palGFP)あるいは赤色蛍光タンパク(pal-mRFP)を発現するシンドビスウイルスが用いられた。抗GFP抗体あるいは抗mRFP抗体と、抗μ-オピオイド受容体抗体による明視野二重染色、カメラルシダによる単一ニューロンの再構築が行われ、15個のMLニューロンと6個のILrニューロン、5個のPfニューロンについて、樹状突起形態と軸索軌道、線条体のストリオソーム・マトリックス構造における神経終末様構造の分布が解析された。

その結果、視床線条体投射において MLニューロンはストリオソーム構造、Pfニューロンはマトリックス構造を好み、視床亜核によって軸索や神経終末様構造における形態学的な違いがあることが明らかになった。さらに、ML及びPfニューロンの大脳皮質における投射先は、各々が好む線条体のコンパートメントに投射する皮質領域であることも示された。

以上の研究は、ラット線条体ストリオソーム・マトリックス構造における視床単一ニューロン投射の解明に貢献し、大脳皮質—視床—線条体によって形成される神経回路の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年12月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。